

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 616.44:577.17

**СИНДРОМ ГИПОТИРЕОЗА:
РОЛЬ ТРИЙОДТИРОНИНА В ДИАГНОСТИКЕ**

Мартьянова Е.В., Капитончева К.Н.

*ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары,
e-mail: mar_el_v@mail.ru*

Синдром гипотиреоза является одной из самых часто встречающихся патологий эндокринной системы. Оценка эутиреоидного статуса далеко не всегда может быть проведена по показателю ТТГ. У ряда пациентов с нормальными уровнями ТТГ и клинической картиной гипотиреоза концентрация Т3 в сыворотке крови определяется на нижней границе нормы или ниже неё при высоком содержании свободного Т4 в крови. В настоящее время доступны несколько препаратов гормонов щитовидной железы, в том числе левотироксин натрия (тироксин), лиотиронин (трийодтиронин) и высушенный экстракт щитовидной железы, а также комбинация левотироксина натрия и лиотиронина. Монотерапия левотироксином натрия в соответствующей суточной дозе обеспечивает одинаковые уровни как тироксина, так и трийодтиронина в кровотоке без суточных колебаний. Поэтому он является препаратом выбора у большинства пациентов с гипотиреозом как первичного, так и центрального типа. В мировой практике накоплен положительный опыт совместного применения препаратов левотироксина натрия и лиотиронина – синтетической формы экзогенного. В ряде исследований отмечаются преимущества применения комбинированной терапии гипотиреоза над монотерапией левотироксином у определённых групп пациентов. Описаны возможные причины неэффективности стандартного лечения гипотиреоза.

Ключевые слова: гипотиреоз, комбинированная терапия гипотиреоза, левотироксин, трийодтиронин, полиморфизм генов

**HYPOTHYROIDISM SYNDROME:
ROLE OF TRIIODOTHYRONINE IN DIAGNOSTICS**

Martyanova E.V., Kapitoncheva K.N.

Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, e-mail: mar_el_v@mail.ru

Hypothyroidism syndrome is one of the most common pathologies of the endocrine system. The assessment of the euthyroid status can not always be carried out according to the TSH indicator. In a number of patients with normal TSH levels and a clinical picture of hypothyroidism, the concentration of T3 in the blood serum is determined at the lower limit of the norm or below it with a high content of free T4 in the blood. Currently, several thyroid hormone preparations are available, including levothyroxine sodium (thyroxine), liothyronine (triiodothyronine) and dried thyroid extract, as well as a combination of levothyroxine sodium and liothyronine. Monotherapy with levothyroxine sodium in the appropriate daily dose provides the same levels of both thyroxine and triiodothyronine in the bloodstream without daily fluctuations. Therefore, it is the drug of choice in most patients with hypothyroidism of both primary and central type. In world practice, positive experience has been accumulated in the joint use of levothyroxine sodium and liothyronine, a synthetic form of exogenous. A number of studies have noted the advantages of using combination therapy for hypothyroidism over levothyroxine monotherapy in certain groups of patients. Possible reasons for the ineffectiveness of standard treatment of hypothyroidism are described.

Keywords: hypothyroidism, combination therapy for hypothyroidism, levothyroxine, triiodothyronine, gene polymorphism

Гормон щитовидной железы (Т3) – трийодтиронин играет решающую роль в обмене веществ и физиологии органов, а заболевания щитовидной железы являются одним из наиболее распространенных типов нарушений обмена веществ. Синдром гипотиреоза является едва ли не самой часто встречающейся патологией эндокринной системы. Дисфункция щитовидной железы является одним из ведущих эндокринных заболеваний. Предыдущие данные показывают, что около половины населения с дисфункцией щитовидной железы остается невыявленной. Характер дисфункции щитовидной железы, по-видимому, зависит от йодного статуса населения. Распространенность дисфункции щитовидной железы

может быть параметром, который следует учитывать при оценке йоддефицитных заболеваний в популяции. По европейским оценкам, его распространённость достигает 5% населения [1–3], при этом еще до 5% людей может иметь недиагностированную недостаточность гормонов щитовидной железы. Недостаток или избыток Т3 у людей приводит к аномальной скорости метаболизма и неблагоприятно влияет на физиологические функции многих органов, таких как сердце и печень. Лигандный рецептор тиреоидного гормона (ТГ) негативно регулирует синтез и секрецию ТТГ у гипофизарных тиреотрофов, что приводит к резкому снижению концентрации ТТГ в сыворотке. Щитовидная железа вырабатывает два гор-

мона на основе тирозина – Т4 (тироксин) и Т3 (трийодтиронин). Преобладающей формой циркулирующего ТГ является Т4, который превращается в биоактивный Т3 внутри клеток с помощью двух разных йодтиронинов, «активирующих» дейодиназы: дейодиназы 1 типа (D1) или дейодиназы 2 типа (D2). Дейодиназы (или дегалогеназы) – это группа ферментов, способных деодинировать метаболиты деградации гормонов щитовидной железы, такие как дийодтирозин (ДИТ) и моноидтирозин (МИТ). Дейодиназа 3 типа (D3) инактивирует Т4, превращая Т3 и Т4 в 3,3-дийодтиронин (Т2), тем самым блокируя биологические эффекты ТГ на клеточно-специфической основе. До 3% населения в западных странах получают заместительную терапию гормонами щитовидной железы, большинство – только Т4. Однако адекватность этого для замены физиологических потребностей и устранения симптомов у пациентов остается спорной из-за нескольких наблюдений. Эскобар-Морреале и др. сообщали, что у крыс, подвергнутых тиреоидэктомии, невозможно нормализовать тканевые уровни гормонов щитовидной железы (Т4 и Т3) путем замены только на Т4 или только на Т3. У людей пациенты, получающие монотерапию Т4, имеют значительно более высокое соотношение Т4 к Т3 в сыворотке крови для аналогичного уровня ТТГ, чем люди с нормальной функцией щитовидной железы [4]. Дейодиназа 1 типа – образование активного гормона Т3 в периферических тканях. Дейодиназа 2 типа – защита важных органов от колебаний тиреоидных гормонов. Дейодиназа типа 3 – перевод активных гормонов Т3 и Т4 в неактивные rT3 и Т2. Существуют большие различия в экспрессии дейодиназы в разных тканях, что приводит к значительным различиям в относитель-

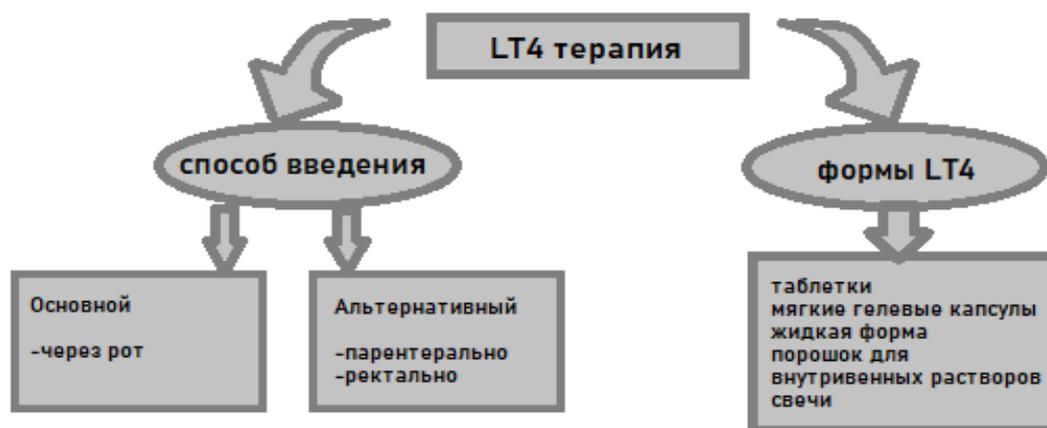
ном вкладе сывороточных концентраций Т4 и Т3 в действие гормонов щитовидной железы. В исследованиях на грызунах было подсчитано, что сывороточный Т3 способствует 87% внутриклеточного Т3 находится в почках, но только 50% в гипофизе и всего 20% в коре головного мозга, остальное поступает в результате локального дейодинирования сывороточного Т4 D2.

Цель исследования – изучить синдром гипотериоза и исследовать роль трийодтиронина в диагностике.

Материалы и методы исследования

Зарубежные и российские научные источники по теме «Синдром гипотериоза: роль трийодтиронина в диагностике».

Большая часть циркулирующего Т3 образуется в результате превращения Т4 в Т3 под действием D1, который локализуется в плазматической мембране и экспрессируется главным образом в щитовидной железе и почках. Тем не менее, уровни ТГ в сыворотке могут неточно отражать их уровни в тканях, поскольку активирующая дейодиназа (D2) может локально изменять передачу сигналов ТГ тканеспецифическим образом. Левотироксин представляет собой синтетическую версию секретиромого гормона щитовидной железы тироксина (Т4), который полностью имитирует все физиологические эффекты Т4. LT4 – левотироксин используется в качестве заместительной терапии при первично-тиреоидном, вторично-гипофизарном и третично-гипоталамическом гипотиреозе. Несмотря на то, что Т4 в природе присутствует в виде рацемической смеси лево- и правосторонней форм, LT4 вырабатывается в виде левоизомера из-за его большей физиологической активности, чем правосторонняя форма [5].



Терапия левотироксином

В последнее десятилетие левотироксин (LT4) используется для лечения часто встречающихся эндокринопатий, таких как заболевания щитовидной железы. Он регулярно используется в случаях клинического и субклинического гипотиреоза. Супрессивная терапия LT4 также является частью схемы лечения злокачественных новообразований щитовидной железы после тиреоидэктомии. В исследовании показано, что замена левотироксина (LT4) экзогенной формой T4, что значительная часть пациентов, принимающих левотироксин (LT4), испытывает гипотиреоидные симптомы (потеря памяти, увеличение веса, усталость, депрессия и снижение качества жизни), несмотря на нормальные значения гормона, стимулирующего щитовидную железу (ТТГ) [5]. Во время замены LT4 экзогенной формой T4, уровни активного гормона трийодтиронина (T3) строго зависят от активации типа 2-дейодиназы (D2) LT4. Одна из причин сохранения симптомов гипотиреоза у части пациентов на монотерапии левотироксином может быть связана с генетическими факторами. Выдвинуто предположение, что в данном случае имеет значение однонуклеотидный полиморфизм (ОНП) гена, кодирующего D2, а именно Thr92Ala. Полиморфизм Thr92Ala и 258 G/A в гене DIO2 были связаны с различными клиническими состояниями [6]. Сообщается, что полиморфизм Dio2 Thr92Ala связан со многими расстройствами, такими как остеоартрит, гипертония, болезнь Грейвса, болезнь Кашина – Бека, биполярное расстройство, депрессия и когнитивные нарушения. Кроме того, существуют последствия для медицинских ресурсов от наличия аномальной биохимии щитовидной железы, так как пациенты с большей вероятностью нуждаются в повторных анализах крови, часто корректируют дозу левотироксина, испытывают повторяющиеся симптомы, влияющие на благополучие и качество жизни. Снижение качества жизни очень распространено среди пациентов с гипотиреоидной железой, особенно в отношении энергии, мотивации, физических способностей, внешнего вида и веса. Пациенты с гипотиреоидной железой даже с нормальным, по-видимому, уровнем ТТГ сообщают о снижении психологического благополучия и низком качестве жизни. Некоторые пациенты с гипотиреозом продолжают сообщать о недостаточном контроле симптомов, а также о генерализованном недомогании, несмотря на соответствующую дозировку LT4, при этом уровни тиреотропного гормона (ТТГ) находятся в пределах нормы. В настоящее время появляется все больше доказательств, описывающих влия-

ние различных факторов на гормональную терапию щитовидной железы. Некоторые из этих факторов включают в себя массу тела, беременность, сопутствующие заболевания, консистенцию и качество левотироксина, лекарственные взаимодействия и сроки дозы, а также поведенческие факторы, такие как показатели приверженности. Фармакокинетические факторы также играют свою роль, поскольку левотироксин поглощается из желудка, а тонкий кишечник и его оптимальное поглощение зависят от кислой среды желудка. Известно, что через этот механизм нарушают поглощение нескольких факторов, включая использование солей кальция или железа, ингибиторов протонного насоса, атрофического гастрита (парочная анемия) и целиакия. Фармакогенетические ассоциации также могут иметь отношение к адекватности терапии тироксином, и количество доказательств в этой области растет. Например, в метаболическом пути тироксина было показано, что полиморфизмы в дейодиназе типа 2, DIO2, (Thr92Ala) влияют на дозу левотироксина, необходимую для достижения целевых уровней ТТГ. Замена LT4 у тиреоидэктомизированных животных не восстановила эвтиреоз во всех тканях организма, в то время как комбинированная терапия T4+T3 это сделала. У пациентов с гипотиреозной железой лечение T4+T3 не имело преимущества перед стандартной терапией LT4. В некоторых клинических руководствах отмечается необходимость применения комбинации левотироксина и лиотиронина (L-T3) – синтетической формы гормона T3 [7–9]. Действительно, международные рекомендации советуют только LT4 для лечения гипотиреоза. В 2012 г. Европейская ассоциация щитовидной железы (ЕТА) была единственной организацией, которая тщательно рассмотрела этот вопрос, поскольку комбинированная терапия была в центре внимания специального 15-страничного отчета целевой группы, созданной по заказу ЕТА для изучения этого клинического вопроса. ЕТА в конечном счете определила, что лечение T3 следует рассматривать только как экспериментальное лечение. ЕТА не рекомендовала рутинную терапию T3 и заявила, что ее рекомендации по применению T3 были направлены только на повышение его безопасности и противодействие его неизбежному применению [7]. Тем не менее комбинированная терапия LT4 + LT-3 может быть рассмотрена для пациентов с гипотиреозом, которые имеют постоянные жалобы, несмотря на значения ТТГ в сыворотке крови в пределах эталонного диапазона при условии, что они ранее получили под-

держку в борьбе с хронической природой своего заболевания, а связанные с ними аутоиммунные заболевания были исключены. Гипотиреоз чаще всего вызывается хроническим аутоиммунным тиреоидитом (болезнь Хасимото) и абляцией щитовидной железы при болезни Грейвса. В крупном британском исследовании частота других аутоиммунных расстройств составила 9,67% у 2791 пациента с болезнью Грейвса и 14,3% у 495 пациентов с болезнью Хасимото. Ревматоидный артрит был наиболее распространенным сосуществующим аутоиммунным расстройством (находится в 3,15% болезни Грейвса и 4,24% болезни Хасимото). Относительные риски почти всех других аутоиммунных заболеваний были значительно увеличены ($RR > 10$ при пагубной анемии, системной красной волчанке, болезни Аддисона, целиакии и витилиго). Многие из этих состояний могут остаться незамеченными в течение длительного времени из-за неспецифического характера сопутствующих симптомов [10]. У пациентов, перенесших тиреоидэктомию, наблюдается нарушение выработки гормонов щитовидной железы, что требует заместительной гормональной терапии во избежание развития гипотиреоза. На сегодняшний день стандартом лечения в таких случаях является долгосрочная схема лечения LТ4. В исследовании S. Kanji и соавт. ретроспективно оценивались показатели 70 пациентов с синдромом эутиреоидной патологии, находящихся в отделении интенсивной терапии в критическом состоянии и получавших трийодтиронин. У всех исходные концентрации свободного Т3 в сыворотке крови были ниже нижнего предела референтного диапазона нашей лаборатории, а у 22 (31%) пациентов также были низкие концентрации тироксина (Т4). Наиболее часто назначаемые заместительные дозы составляли 25 и 50 мкг в среднем на семь дней, и почти половина пациентов также получали сопутствующую добавку Т4. Сывороточные гормоны щитовидной железы были доступны у 48 из 70 пациентов (69%). Нормализация концентрации свободного Т3 в сыворотке крови произошла у 30 из 48 пациентов (63%) при медиане 8 дней. Была идентифицирована зависимость доза-реакция. Новые нежелательные явления во время терапии встречались реже, чем в начале исследования. На фоне проводимого лечения, у пациентов отмечалась нормализация уровня Т3 в сыворотке крови при отсутствии нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы [11]. Данные работы А. Pingitore и соавт. демон-

стрируют не только безопасность применения L-Т3 у пациентов с острым инфарктом миокарда, но и улучшение функции сердца по данным эхокардиографического исследования и МРТ при сравнении с показателями пациентов, получавших стандартное лечение. Доза LТ4 для каждого пациента должна быть оптимизирована, чтобы избежать потенциальных побочных эффектов, таких как потеря веса, потливость, тревога, бессонница, остеопороз и учащение пульса. Таким образом, лечение LТ4 не рекомендуется пациентам с недавно перенесенным сердечным приступом [12]. Гормоны щитовидной железы в избытке влияют на сердечно-сосудистую систему за счет увеличения частоты сердечных сокращений, сократительной способности миокарда, массы левого желудочка и предрасположенности к наджелудочковым аритмиям. Липофильный Т3 связывается с рецептором гормона щитовидной железы (TR) при проникновении в ядро кардиомиоцита. Активация TR приводит к стимуляции транскрипции генов тяжелой альфа-цепи миозина, кальциевой АТФазы, Na/K-АТФазы, бета-1-адренорецептора и предсердного натрийуретического пептида. Субклинические тиреопатии могут нанести вред сердечно-сосудистой системе и проявляться увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности на 20–80%. Клинический гипертиреоз связан с увеличением риска серьезных сердечно-сосудистых заболеваний, обычно проявляющихся ухудшением сердечной недостаточности, включая сердечную недостаточность с высоким выбросом. Тем не менее пациенты без известных сердечно-сосудистых заболеваний могут испытывать сердечно-сосудистые осложнения после лечения LТ4, что неудивительно, учитывая роль ТГ в регуляции сердечной деятельности. Это связано с повышенным риском развития сердечных аритмий, в первую очередь ФП, а также остеопороза. Хотя исследования показывают, что у пациентов, получавших LТ4, с уровнем ТТГ от 0,04 до 0,4 мМЕ/мл не наблюдалось повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний, аритмий или остеопоротических переломов. В прошлом была выдвинута гипотеза о роли гормонов щитовидной железы в эволюции человека. Т3, метаболически активная форма, происходит от экстратиреоидальной конверсии Т4 ферментом дейонидазы 2 (D2), кодируемым геном DIO2. У пациентов с дефицитом щитовидной железы снижение уровня свободного Т3 было связано с полиморфизмом rs225014 A/G в DIO2, что вызывает замену треонинааланином (p.Thr92Ala) на уровне белка [13].

Результаты исследования и их обсуждение

Генотипирование DIO2 выявило связь между низкими значениями FT3 и Thr92Ala. В частности, средний уровень FT3 в постхирургии был значительно ниже у пациентов с мутировавшими аллелем (аллели), чем у пациентов дикого типа, у которых постхирургические уровни FT3 были аналогичны уровням до операции. Изменение -258 G/A не было связано с гормональным изменением. Мы обнаружили, что эндогенные дикие типы D2 и Thr92Ala имеют одну и ту же субклеточную локализацию, но отличаются стабильностью белка. Важно отметить, что Thr92Ala снизил D2-опосредованный тироксин до преобразования T3. Тиреоидэктомизированные пациенты, несущие Thr92Ala, подвергаются повышенному риску снижения концентрации внутриклеточных и сывороточных T3, которые недостаточно компенсируются LT4, тем самым предоставляя доказательства в пользу индивидуального лечения гипотиреоза [14]. Некоторые исследования предположили, что это рецессивная модель наследования из-за «генотипов Thr/Thr и Thr/Ala, показывающих сходство в биохимических характеристиках». Тем не менее мы считаем, что все еще необходимы дальнейшие исследования и необходимы анализы, выполненные в доминирующей модели наследования. Нет существенных различий в Ala/Ala + Ala/Thr и Thr/Thr.

Заключение

Во многих исследованиях выявлено, что терапия LT4 обладает двойным эффектом: восполнение вновь возникшего дефицита гормонов щитовидной железы и подавление локального и отдаленного распространения злокачественных новообразований при раке. Также многие исследования показали, что полиморфизм Thr92Ala связан с сахарным диабетом 2 типа (T2DM), резистентностью к инсулину и индексом массы тела (ИМТ). Было показано, что носители аллеля Ala имеют чистое снижение удаления глюкозы. Полиморфизмы Dio2 Thr92A и пероксисомы-активируемые пролифератором рецептор-гамма2 (PPAR γ 2) Pro2Ala взаимодействуют в модуляции систолического и диастолического артериального давления и метаболического синдрома. Кроме того, сочетание этого полиморфизма и β 3-адренергических рецепторов Tgr63Arg приводит к увеличению ИМТ, что указывает на синергетический эффект этих двух полиморфизмов. Некоторые исследования показали, что полиморфизм Thr92Ala связан с сахарным диабетом 2 типа (T2DM), резистентностью к инсулину. Тем не менее

исследование сердца Фремингема показало, что нет никакой связи полиморфизма Thr92Ala с рисками T2DM или гипертонии. Хотя скорость Dio2 была снижена в щитовидной железе и скелетной мышце у людей, гомозиготных для аллеля Ala, замена Thr92Ala в кодоне 92 не находится рядом с активным сайтом фермента.

Список литературы

1. Asvold B.O., Vatten L.J., Bjoro T. Changes in the prevalence of hypothyroidism: the HUNT Study in Norway. *Eur. J. Endocrinol.* 2013. Vol. 169. P. 613–620.
2. Garmendia Madariaga A., Santos Palacios S., Guillen-Grima F., Galofre J.C. The incidence and prevalence of thyroid dysfunction in Europe: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 923–31.
3. Knudsen N., Bulow I., Jorgensen T., Lauberg P., Ovesen L., Per-rild H. Comparative study of thyroid function and types of thyroid dysfunction in two areas in Denmark with slightly different iodine status. *Eur. J. Endocrinol.* 2000. Vol. 143. P. 485–491.
4. Panicker V., Saravanan P., Vaidya B., Evans J., Hattersley A.T., Frayling T.M., Dayan C.M. Common variation in the DIO2 gene predicts baseline psychological well-being and response to combination thyroxine plus triiodothyronine therapy in hypothyroid patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. P. 1–10.
5. Guryanova E.A., Polyakova Yu.V., Shamitova E.N. Efficacy of laser therapy in complex treatment of rheumatoid arthritis. *Osteoporosis International.* 2019. Vol. 30. No. 2. P. 618.
6. Pingitore A., Mastorci F., Piaggi P., DonatoAquaro G., Molinaro S., Ravani M. et al. Usefulness of Triiodothyronine Replacement Therapy in Patients With ST Elevation Myocardial Infarction and Borderline/Reduced Triiodothyronine Levels (from the THIRST Study). *Am. J. Cardiol.* 2019. Vol. 123. P. 905–912.
7. Kraut E., Farahani P. A systematic review of clinical practice guide- lines' recommendations on levothyroxine therapy alone versus combination therapy (LT4 plus LT3) for hypothyroidism. *Clin. Invest. Med.* 2015. Vol. 38. P. 305–313.
8. Dew R., Okosieme O., Dayan C., Eligar V., Khan I., Razvi S. et al. Clinical, behavioural and pharmacogenomic factors influencing the response to levothyroxine therapy in patients with primary hypothyroidism-protocol for a systematic review. *Syst. Rev.* 2017. Vol. 6. P. 60–71.
9. Perros P. European Thyroid Association guidelines on L-T4 + L-T3 combination for hypothyroidism: a weary step in the right direction. *Eur. Thyroid J.* 2012. Vol. 1. P. 51–54.
10. Wiersinga W.M., Duntas L., Fadeev V., Nygaard B., Vanderpump M.P. 2012 ETA guidelines: the use of L-T4+L-T3 in the treatment of hypothyroidism. *Eur. Thyroid J.* 2012. Vol. 1. P. 55–71.
11. Kanji S., Neilipovitz J., Neilipovitz B., Kim J., Haddara W.M.R., Pittman M. et al. Triiodothyronine replacement in critically ill adults with non-thyroidal illness syndrome. *Can. J. Anaesth.* 2018. Vol. 65. No. 10. P. 1147–1153.
12. Гурьянова Е.А., Шамитова Е.Н. Эффективность кардиореабилитации пациентов с острым инфарктом миокарда в условиях санатория // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 4. С. 135.
13. Zoran Gluvic, corresponding author., Milan Obradovic, corresponding author., Alan J. Stewart., Magbubah Essack., Samantha J. Pitt., 3 Vladimir Samardzic., Sanja Soskic., Takashi Gojbori., and Esma R. Isenovic Levothyroxine Treatment and the Risk of Cardiac Arrhythmias – Focus on the Patient Submitted to Thyroid Surgery. 2021. Vol. 12. P. 2–4.
14. Xiaowen Zhang, Jie Sun, Wenqing Han, Yaqiu Jiang, ShiqiaoPeng, Zhongyan Zhang, and WeipingTeng The Type 2 Deiodinase Thr92Ala Polymorphism Is Associated with Worse Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2016. P. 2–4.